

# **La stratégie du Docteur Charles « Snuffy » MYERS**

## ***Médecin-oncologue spécialiste du cancer de la prostate***

Quelques membres de notre association sont des patients de ce médecin mondialement connu : voici résumée son approche du cancer avancé de la prostate.

Cette approche est fondée sur 2 principes :

- D'abord déterminer l'agressivité du cancer
- Ensuite, chercher jusqu'où il a essaimé

### **1) A quelle sorte de cancer avons-nous à faire ?**

Le Score de Gleason est important même lorsque l'on est au stade métastatique. Un gleason 6, même métastatique, est plus facile à gérer qu'un gleason 10. La vitesse du PSA est aussi importante. Le doubling time (PSADT) le plus rapide qu'il a vu est de 14 jours. A l'inverse, il a vu des cancers avec des PSADT supérieurs à 1 an. Inutile de préciser que les cancers à développement lent sont plus faciles à contrôler que ceux qui doublent leur PSA rapidement. Il existe toutes sortes de tests à réaliser sur les biopsies ou sur les lames pour obtenir des informations sur l'agressivité de la tumeur : ainsi P53, MIB1, bcl-2, P27, DNA ploidy. La liste des gènes qui mène la biologie du cancer de la prostate continue de s'élargir. D'autres tests sanguins que les PSA peuvent être intéressants : ainsi PAP (prostatic acid phosphatase) est souvent élevé chez les patients qui ont une maladie avancée. La baisse du PAP et des PSA due à un traitement est le meilleur pronostic qui soit. La chromogranine A et les NSE (Neuron-Specific Enolase) peuvent aussi être contrôlés surtout dans les formes neuro-endocrines de la maladie (parfois avec des PSA très bas) : si ces 2 marqueurs sont élevés, cela veut dire que le cancer a des chances d'être devenu hormono-résistant.

D'autre part, les PA (phosphatases alcalines) sont un bon indicateur de dommages causés par le cancer à la masse osseuse. Ils sont souvent plus efficaces que la traditionnelle scintigraphie.

### **2) Où le cancer a-t-il essaimé ?**

Les analyses standard pour détecter une récurrence métastatique sont la scintigraphie et le scanner. De nombreuses études ont démontré le peu d'efficacité du scanner : il ne détecte que de 15 à 30% des métastases ganglionnaires.

La scintigraphie reste un bon outil pour détecter les métastases osseuses, mais il faut savoir que sa sensibilité n'est pas bonne. Il faut une grande masse de cancer à un endroit (de l'ordre de 1 billion de cellules cancéreuses) pour avoir une image positive. La scintigraphie révèle aussi des faux-positifs dus à de simples fractures passées. L'IRM est efficace pour séparer dans ce dernier cas les fractures des métastases et doit être utilisé toutes les fois où les images de la scintigraphie ne sont pas nettes.

Le Proscint est utilisé aux USA pour détecter l'envahissement ganglionnaire, première cause de récurrence. Le docteur SODEE a trouvé une solution extrêmement efficace pour évaluer les cancers avancés en combinant le Proscint avec un scanner. La technique du Combindex (en Europe, USPIO) est une nouvelle technique pour détecter les métastases ganglionnaires : cette technique utilise l'IRM après avoir injecté des nanoparticules de fer comme agent de contraste. Combindex comme USPIO permet de détecter des masses tumorales jusqu'à 0,2 ml dans un ganglion.

*NDRL : Le Professeur CUSSENOT à l'hôpital TENON à Paris arrive à des résultats encore plus affinés en utilisant un PET-SCAN et la choline.*

## **Philosophie de traitement**

L'approche du Docteur MYERS est profondément marquée par son expérience d'oncologue. Dans la plupart des cancers, un oncologue recherche la rémission la plus complète du malade pour augmenter sa survie. Une rémission complète veut dire que l'on ne peut détecter la présence du cancer. Jusqu'à preuve du contraire, sa stratégie consiste à essayer de mettre en rémission complète les patients atteints de cancer de la prostate avancé (T3). Cela veut dire en pratique, que le but recherché est un PSA < 0,05 ng/mL ainsi qu'une normalisation de toute trace de maladie visible à la scintigraphie ou au Proscint. Il n'est pas possible à l'avance de connaître la réponse d'un patient à l'hormonothérapie, à la chimiothérapie ou à tout autre traitement. C'est la raison pour laquelle il utilise une approche graduelle.

## **Phase 1 : Mise en place d'une hormonothérapie agressive**

Il démarre tout de suite avec un triple traitement hormonal composé d'un agoniste de la LHRH (Lupron, Eligard, Zoladex), d'un antiandrogène (Casodex) et d'un dutastéride (Avodart) ou d'un finastéride (Proscar). Il utilise cette combinaison parce qu'elle génère la réponse la plus rapide comme l'indique la vitesse de décroissance du PSA. Son but est de découvrir le plus tôt possible si le malade présente une masse significative de cellules hormono-résistantes. Voilà pourquoi, il surveille la courbe du PSA avec beaucoup d'attention dès que le traitement a débuté. Pour la plupart des patients, cela signifie un contrôle mensuel des PSA, de la testostérone, de la dihydrotestostérone, des PAP (Prostatic acid phosphatases) et des PA (phosphatases alcalines). Pour les malades qui présentaient une élévation très rapide du PSA (PSADT = temps de doublement du PSA = doubling time entre 7 et 21 jours), le contrôle est effectué tous les 15 jours. Dès que la chute du PSA est arrêtée dans la tendance vers un PSA indétectable (PSA = 0,05 ng/mL), il passe à la phase 2 du traitement.

## **Phase 2 : Deuxième ligne d'hormonothérapie**

A cette étape, le patient n'a pas abouti à un PSA = 0,05 et la baisse du PSA s'est arrêtée. La particularité de Snuffy MYERS est alors d'arrêter la prise de Casodex et de changer le traitement hormonal. Il utilise alors le ketoconazole 200 mg toutes les 8 heures, des patchs hebdomadaires d'oestrogènes ou d'autres options spécifiques. Le contrôle des PSA et des autres marqueurs est poursuivi. S'il devient évident que cette seconde ligne d'hormonothérapie ne présente pas de résultats, il préconise le passage rapide à la phase 3.

## **Phase 3 : Chimiothérapie**

Dans la mesure du possible, MYERS essaye d'éviter la chimiothérapie. Bien que de nouvelles molécules (taxotère) ont démontré leur efficacité, il est sans conteste que cette thérapie a un impact négatif sur la qualité de vie du patient. Lorsqu'il est obligé de recourir à la chimio, il utilise toutes les techniques pour diminuer ses effets secondaires. La chimiothérapie du cancer de la prostate évolue rapidement grâce à de nombreux essais utilisant de nouveaux médicaments ainsi qu'une combinaison de médicaments. Actuellement, il y a un consensus international pour admettre que le taxotère est le médicament le plus efficace et beaucoup de malades sont actuellement sous taxotère seul ou sous une des nombreuses combinaisons qui l'utilisent. MYERS ne recourt pas à une combinaison particulière de chimio mais préfère adapter le traitement au cas particulier. Actuellement, son traitement de chimio de départ comprend de hautes doses de calcitriol et le taxotère administrés une fois par semaine (cf. protocole de BEER). Il apprécie ce traitement dans la mesure où l'activité contre le cancer se manifeste surtout entre la 8<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine. Ainsi, il peut arrêter ce traitement rapidement. Il apprécie particulièrement l'idée de mettre les patients en « hors-traitement » avec cette combinaison. L'autre combinaison qu'il utilise aussi est le protocole de KELLY du MSKCC : Emcyt, Taxol et Carboplatine.

## **Importance du traitement intermittent**

Tout traitement qui tue des cellules cancéreuses implique une forme de résistance. Le phénomène se produit en présence d'hormonothérapie comme de chimiothérapie. A moins de circonstances particulières, MYERS n'est pas partisan d'une hormonothérapie au-delà de 12 mois. De même, il tente de ne pas dépasser 12 semaines de chimiothérapie. Il pense qu'il minimise ainsi le risque de résistance au traitement. Il augmente également de la sorte la qualité de vie du malade.

## **Retarder la récurrence en cas d'arrêt de l'hormonothérapie ou de la chimiothérapie**

Lorsque les malades arrêtent un cycle d'hormonothérapie intermittente, il les maintient sous Proscar ou Avodart ainsi que sous Calcitriol. Si le patient le supporte, il recommande aussi

un anti-COX-2, le celebrex. Il étudie constamment la sortie de nouveaux agents ou médicaments pour maintenir le cancer en rémission. De même, il recommande une diète particulière (thé vert – vin rouge – lycopène – légumes – poissons gras etc...) ainsi que des exercices physiques. Sa dernière trouvaille est la Leukine alias GM-CSF. Il estime que son utilisation peut retarder voire arrêter la progression du cancer de la prostate dans 50% des cas.

### **Le rôle de la radiothérapie ou de la chirurgie chez les T3**

Dans plus de la moitié des cas, la résistance aux hormones se développe dans la glande de la prostate. Le cancer progressera d'abord chez les hommes qui présentent des masses volumineuses de cancer. Quand cela arrive, cela peut entraîner de sérieuses complications dans la vessie et les intestins. C'est pourquoi, il préconise d'utiliser dans ces cas la radiothérapie ou la chirurgie.

Lorsqu'un malade hormono-résistant vient de le consulter, MYERS essaye d'abord de savoir si la maladie a essaimé largement ou s'est fixée sur un ou deux sites. Dans ce dernier cas, il a traité beaucoup de malades avec succès en utilisant la radiothérapie. Au lieu de craindre la chimiothérapie, ces malades se sont retrouvés avec un PSA indétectable et sans hormonothérapie.

*NDRL*

*Nous sommes conscients que cette communication va susciter de nombreux débats. Nous rappelons que le rôle de l'ANAMACaP n'est pas de recommander une thérapie ou un médecin mais d'informer les patients, leurs familles, leurs médecins, des traitements utilisés dans le monde.*